Aus der Hautklinik des Allgemeinen Krankenhauses
der Stadt der Reichsparteitage Nürnberg.
Vorstand: Professor Dr. Fr. Dietel.

# Beobachtungen über Jod- und Bromkaliempfindlichkeit der Haut bei verschiedenen Dermatosen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität
Erlangen

vorgelegt von

**Ludwig Kreuzer**

aus Heidenheim

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 2. 1939.

1939

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3

1939 №133

Referent: Prof. Dr. Fr. Dietel.

Dekan: Prof. Dr. R. Greving.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seit langem ist bekannt, daß die Haut in weitem Maße ein Spiegel des menschlichen Gesamtorganismus ist, und seit langem kennt man Ueberempfindlichkeitszustände der kranken Haut, die dann ihrerseits entzündliche Reaktionen auf innere und äußere Einwirkungen hin bedingen.

Letzterer Tatsache wurde aber erst wieder, nachdem von Pirquet den Begriff der Allergie aufstellte, größeres Interesse entgegengebracht. Allergie ist nach von Pirquet die veränderte Reaktionsfähigkeit, die der menschliche oder tierische Organismus durch das Ueberstehen einer Krankheit oder durch Vorbehandlung mit körperfremden Substanzen erwirbt.

Angeregt durch von Pirquets Untersuchungen und Problemstellungen befaßten sich danach eine große Anzahl von Autoren mit der Frage der Allergie. Der Begriff erfuhr bald eine umfassende Erweiterung. Es tauchte der Begriff Idiosynkrasie, als Zustand einer Hypersensibilität gegen echte Antigene und Nichtantigene auf, daneben der Begriff Anaphylaxie, welcher den Zustand veränderter Reaktion bezeichnet, der beim Tier durch Sensibilisierung mit echten Antigenen zu erzeugen ist.

Anfangs finden wir nun im Schrifttum ein verwirrendes Chaos in der Begriffsbestimmung der Allergie, der Anaphylaxie und der Idiosynkrasie, in das erst Storm van Leeuwen und Doerr Klarheit brachten.

Doerr vertritt gegenüber früheren Autoren, welche Allergie und Anaphylaxie als zwei völlig getrennte Begriffe betrachteten, eine unitaristische Auffassung. Er ist der Anschauung, daß zwischen den Erscheinungen der Allergie, Anaphylaxie und Idiosynkrasie keine grundsätzlichen Unterschiede bestehen. Allergie ist der übergeordnete Begriff, der alle Reaktionsformen, von der Unempfindlichkeit bis zur Ueberempfindlichkeit umfaßt. Nach ihm liegt nicht allein bei der Anaphylaxie, sondern auch bei der Idiosynkrasie eine allergische Erscheinung vor, deren Wesen dadurch gekennzeichnet ist, daß die Reaktion stets abhängt vom reagierenden Organismus und nicht bestimmt wird von den besonderen Eigenschaften des die Reaktion auslösenden Stoffes.

Man ist zu leicht dazu geneigt, die allergischen Reaktionen einfach mit dem Wort Ueberempfindlichkeit abzutun. Auch hier ist Doerr bemüht, Klarheit zu schaffen. Er möchte das Wort „Ueberempfindlichkeit“ am liebsten ganz aus der Allergielehre ver-

bannt wissen. Das Charakteristikum der allergischen Reaktion liegt für ihn gerade darin, daß der nicht sensibilisierte Organismus irgendeine ähnliche Empfindlichkeit dem betreffenden Antigene gegenüber garnicht aufweist; es handelt sich nicht um die Steigerung einer gegebenen, sondern um eine völlig neue Reaktion, welche unter normalen Verhältnissen gar nicht in Betracht kommt.

Von der spezifisch sensibilisierten Allergie ist die konstitutionelle Ueberempfindlichkeit oder Hyperergie abzutrennen.

Eine klare Begriffsbestimmung zu schaffen, bemühte sich in letzter Zeit vor allem Urbach. In der Einteilung der Dermatosen wendet er sich gegen die Ansichten Blumenthal's und Jaffé's, die in allergische und idiosynkrasische gliedern und Idiosynkrasie teilweise der Allergie überordnen. Er hält es für notwendig, die Idiosynkrasie als eine, der Allergie untergeordnete, der Hyperergie entsprechende Bezeichnung zu gebrauchen. Eine Ueberempfindlichkeitsreaktion ist für ihn noch lange nicht als allergisch zu betrachten, selbst wenn sie auch spezifisch ist. Er sagt: Wir müssen, wenn der Begriff Allergie nicht uferlos werden soll, diese Bezeichnung nur für nachweisbar auf Antigen-Antikörperreaktion beruhende Prozesse reservieren. So schlägt er vor, die Beziehungen der spezifischen und unspezifischen Ueber- und Unterempfindlichkeiten in ein System zu bringen und wählt dafür den von Rössle geprägten Begriff der Pathergie als den beiden Arten von pathologischer Gewebsleistung übergeordneten. Hierbei unterteilt er nun wieder in eine allergische, parallergische und nichtallergische Pathergie. Die allergische Pathergie (Antigen-Antikörperreaktion) umfaßt zwei Gruppen, erstens die allergische Ueberempfindlichkeit, zu der Hyperergie, Idiosynkrasie, Anaphylaxie, Atopie und erworbene Immunität gerechnet werden, zweitens die allergische Unterempfindlichkeiten, nämlich Hypoergie, Anergie und angeborene Immunität. Auch die nichtallergische Pathergie wird in eine Ueber- und Unterempfindlichkeit gegliedert. Der nichtallergischen Ueberempfindlichkeit sind die Toxinüberempfindlichkeit, gewisse spezifische physikalische Ueberempfindlichkeiten, z. B. Druck- und Lichturticaria, sowie unspezifische Ueberempfindlichkeiten der Haut und Schleimhäute gegen äußere Reize zugeordnet, während zu den nichtallergischen Unterempfindlichkeiten die verminderte Giftempfindlichkeit und die unspezifische Hypoergie gehören.

Diese Unterteilung schafft nun zwar einige Klarheit im Allergieproblem, aber auch sie wird noch nicht als endgültig zu betrachten sein und wir können heute noch mit Storm van Leeuwen sagen: Die Lehre von den allergischen Krankheiten ist jung, fast täglich werden neue Tatsachen bekannt, vieles ist noch im Schwanken begriffen.

Wie kommt nun die Sensibilisierung des Organismus zustande?

Nach Doerr haben die allergischen Erkrankungen ein Gemeinsames, die allergische Disposition. Unter ihr wird die ererbte und erworbene Fähigkeit gewisser Zellen, von Allergenen besonders leicht beeinflußt zu werden, verstanden.

Urbach spricht von allergie-disponierenden Faktoren. Er rechnet dazu Infektionen, Intoxikationen, Schädigungen des gastrointestinalen Resorptionsapparates, Erkrankungen der Leber, Störungen in der Funktion der endokrinen Drüsen, psychische Einflüsse und vor allem konstitutionelle und disponierende Faktoren. Ihnen allen stellt er aber noch die Bedeutung der Exposition über.

Ein dazu disponierter Organismus reagiert nun beim Zusammentreffen mit einem Allergen in mehr oder minder ausgeprägter Form mit den verschiedensten allergischen Erscheinungen, die Kämmerer unter dem Namen „allergischer Symptomenkomplex" zusammenfaßt.

Je nach dem primären Angriffspunkt unterscheidet Urbach eine primär-epitheliale, bzw. epimuköse, primär cutan-vasculäre und primär intestinal-vasculäre Ueberempfindlichkeit.

In besonderem Maße, was auch hier vor allem interessiert, sind Haut und Schleimhäute am allergischen Erscheinungsbild beteiligt. Für das Zustandekommen der allergischen Reaktionen der Haut nimmt Urbach eine funktionelle Einheit von Epidermis und Cutis an und bezeichnet den Reaktionstyp als eine Funktion der Stärke des jeweiligen Reizes.

Nach neueren experimentell-histologischen Untersuchungen von Masson und Pautrier bilden die reticulohistiocytären Elemente der Epidermis und der Cutis einen zusammenhängenden Zellverband, das sogenannte Endothel - Langerhans'sche System, das durch ein besonderes zelluläres Verbindungsnetz in Zusammenhang steht. Damit wäre auch zu erklären, daß ein Allergen sowohl exogen wie auch hämatogen eine Ueberempfindlichkeitsreaktion der Haut erzeugen kann.

Was ist nun die innere Ursache für die Umstimmung, was spielt sich in der Zelle ab?

Um einen allergischen Zustand hervorzurufen, müssen nach Coca Eiweißstoffe in den Allergenen vorhanden sein, da anaphylaktische Versuche nur mit Eiweißantigenen positive Ergebnisse haben.

Landsteiner fand, daß Eiweißallergene mit Aminosäuren gepaart spezifische Reaktionen auslösen, daß aber auch mit den Aminosäuren allein Reaktionen zu erzielen sind. Die Sensibilisierung eines Tieres gelang mit diesen allein jedoch nicht.

Storm van Leeuwen zieht daraus den Schluß, daß das Eiweiß der auslösende Faktor für eine allergische Umstimmung ist. Die allergischen Vorgänge, die durch Arzneimittel, welche selbst keine Eiweißkörper sind, ausgelöst werden, stehen zweifellos in enger Beziehung zum Eiweißstoffwechsel des Körpers.

Doerr sprach von einer „Eiweißkrücke", die es ermöglicht, daß ein Stoff, welcher an sich keine antigenen Eigenschaften besitzt, zum Antigen zu werden vermag. Diese Unterstützung kann u. U. vom beeinflußten Organismus selbst gewährt werden.

Auf diese Weise ist es zu erklären, daß unter bestimmten Bedingungen auch ein sogenanntes Nichtantigen, z. B. Arzneimittel, Ueberempfindlichkeitsreaktionen erzeugen kann. Nicht zu verstehen sind darunter allerdings die rein quantitativen Ueberempfindlichkeiten, die sich darin äußern, daß schon bei kleinsten Mengen des Stoffes Ueberdosierungserscheinungen auftreten, sondern die Zustände, welche im wesentlichen immer in derselben Weise, als charakteristischer Symptomenkomplex spezifisch in Erscheinung treten und die unabhängig sind von der pharmakodynamischen Wirkung des Medikamentes.

Für eine ganze Anzahl von Arzneimitteln konnte nun festgestellt werden, daß sie bei gewissen Menschen derartige Ueberempfindlichkeitserscheinungen hervorrufen. Unter anderem wurde dies auch für das Jodkali behauptet.

Französische Autoren, Besnier und Doyon, fanden erstmals, daß sich die Erscheinungen der Dermatitis herpetiformis Duhring nach Jodkali beziehungsweise Jodgaben verstärkten. Sie vertraten die Ansicht, daß eine Jodkaliüberempfindlichkeit bei der Dermatitis herpetiformis Duhring stets vorhanden sei und deshalb differentialdiagnostisch verwerten werden könne. In den folgenden Jahren wurde mannigfach über Jodkali als Mittel zur Provokation und damit als Differentialdiagnostikum gegenüber anderen bullösen Hauterkrankungen geschrieben.

Später verfolgten Jadassohn und seine Schüler diese Beobachtungen weiter. Das Ergebnis ihrer Untersuchungen war die Feststellung einer auffallenden Ueberempfindlichkeit gegen Jodkali bei Dermatitis herpetiformis Duhring, welche sich nicht nur bei innerlicher Verabreichung des Medikamentes, sondern auch bei äußerer Applikation zeigt. Letzteres wurde durch epicutane Läppchenproben mit Jodkalisalben geprüft. Hierbei zeigte sich, daß in vielen Fällen von Dermatitis herpetiformis Duhring Jodkalivaseline, welche weitaus stärker wirkte als Jodkalilanolin, eine Hautreizung (Rötung bis Blasenbildung) hervorrief. Es schien nach Untersuchungen von Hirschfeld und Pollio, daß bei Vaseline freies Jod resorbiert werde und durch dieses die aktive Wirkung

zustande käme, während bei Lanolin diese Resorption nicht eintrete. Weitere Versuche von Jadassohn und auch von Naegeli ergaben aber nur eine graduelle Differenz zwischen den beiden Applikationsarten. Naegeli führte dabei die Stärke der Reaktion mehr auf die Dosierung zurück, während Spitzer sie als von der individuellen Reaktionsbereitschaft abhängig erachtete.

Außerdem zeigte sich eine positive Reaktion häufiger auf erkrankt gewesener Haut als auf gesunder. Jadassohn erklärte dies damit, daß jene idiosynkrasisch sei, was bei der gesunden Haut nicht der Fall wäre.

Jadassohn, Jessner, Naegeli u. a. berichten nun auch darüber, daß neben Jodkali in etwas schwächerem Maße auch Bromkali eine Reaktion ergebe. Gleichzeitig stellten sie ein schwankendes Verhalten der Jod- und Bromkaliempfindlichkeit fest, als einen Wechsel von Sensibilisierung und Desensibilisierung in längeren Intervallen.

Auf dem Dresdener Dermatologen-Kongreß im Jahre 1935 traten Jessner und Hoffmann für die differentialdiagnostische Bedeutung der Jod- und Bromkaliüberempfindlichkeit der Dermatitis herpetiformis Duhring gegenüber dem Pemphigus ein. Ihre Beobachtungen wurden von einer Anzahl anderer Autoren bestätigt. Manche gingen nun in der Auslegung der Symptome soweit, daß sie glaubten, Jodkali stehe in ätiologischem Zusammenhang mit der Erkrankung selber.

Diese Ansicht wurde neuerdings auch von Darier vertreten, der in der Dermatitis herpetiformis Duhring nichts anderes sieht als eine Ueberempfindlichkeit gegen Halogene.

Nach Naegeli ist die Jod- und Bromempfindlichkeit als Folgeerscheinung der Dermatitis herpetiformis Duhring aufzufassen, vielleicht als Halogenintoleranz, ist also durch die Krankheit selbst verschuldet und verschwindet wahrscheinlich mit deren Abheilung.

Jadassohn nimmt, wie bereits erwähnt, eine Idiosynkrasie gegen Jodkali an. Er glaubt, daß die Reaktion durch die Einwirkung von in der Haut freiwerdendem Jod oder von Jodeiweißverbindungen ausgelöst wird, während Klepper eine Wirkung des unveränderten Jodkali oder der entsprechenden Jodverbindungen vermutet.

Jaffé wies in einer Arbeit darauf hin, daß die Jodkaliläppchenprobe bei der Dermatitis herpetiformis Duhring dann negative Werte ergibt, wenn der Salbe Natriumthiosulfat beigemengt wird, und sieht nun darin den Beweis dafür, daß der positive Ausfall der Läppchenprobe durch abgespaltenes freies Jod bewirkt wird.

Tamura bestätigt ebenfalls die Jodkaliüberempfindlichkeit bei Dermatitis herpetiformis Duhring und betrachtet sie als eine Jodeiweißreaktion, die durch Spaltung des Jodkali bedingt ist.

Andererseits behaupten Perutz und Guttmann, daß die Jodreaktion bei Dermatitis herpetiformis keine Ueberempfindlichkeitsreaktion sei, sondern eine Verdrängung des Chlors durch das Jod.

Lehner und Rajka berichteten dem gegenüber aber wiederholt, daß ihnen die passive Uebertragung der Jodüberempfindlichkeit bei Dermatitis herpetiformis Duhring im Kaninchenohrversuch gelungen sei. Sie führen die Ueberempfindlichkeit auf die Anwesenheit von spezifischen Reaginen zurück, allerdings unter der Voraussetzung, daß die Sensibilisierung durch einen noch unbekannten Krankheitserreger bedingt sei. Da bei oraler Verabreichung von Jodkali stärkere Reaktion erreicht wurde als bei der äußeren Applikation, nimmt Lehner eine vasculäre Ueberempfindlichkeit an.

Nach Ferrari ist die Jodkalireaktion allergischer Natur. Er berichtet in einem Referat, daß Cartia glaubt, die Reaktion zu den anaphylaktoiden und nicht zu den echt anaphylaktischen rechnen zu müssen, weil sie manchmal per os positiv, intracutan oder cutan, aber negativ ausfällt.

Die Ansicht Lehner's und Rajka's, daß die Jodüberempfindlichkeit bei Dermatitis herpetiformis Duhring durch Sensibilisierung mit einem unbekannten Virus bzw. durch die Anwesenheit von spezifischen Reaginen bedingt sei, lehnt Urbach ab, da bei dieser Erkrankung eine Anfälligkeit gegen sämtliche Halogene festzustellen ist. Auch seien die passiven Uebertragungsversuche weder nach der Prausnitz-Küstner'schen, noch nach der Königstein-Urbach'schen, noch nach der Lehner-Rajka'schen Methode gelungen.

Urbach schätzt außerdem den differentialdiagnostischen Wert der Jodkaliproben bei Dermatitis herpetiformis Duhring gering ein, da diese auch bei Pemphigus und sonstigen, mit Blasenbildung einhergehenden Fällen gleiche Wirkung habe. Weiterhin berichtet er darüber, daß zahlreiche Fälle von akutem und chronischem Ekzem, mykotischen, mit Blasenbildung einhergehende, Hauterkrankungen, sowie toxischen Exanthemen vom Charakter des Erythema exsudativum multiform und Jodkalivaselinauflage mit Knötchen- und Bläschenbildung reagieren.

Nach Perk können auch bei generalisierter Neurodermitis Jod- und Bromsalzproben auf der Haut positiv ausfallen.

Kumer ist der Ansicht, daß die von Jessner und Hoffmann gehegten Hoffnungen, mittels der Jodkaliprobe zwischen Dermatitis herpetiformis und Pemphigus unterscheiden zu können, sich als trügerisch erwiesen haben. Ebenso hat nach Linser die Jodkalireaktion als differentialdiagnostisches Hilfsmittel versagt.

Wir sehen also, daß die große Bedeutung, die den Jod- und Bromkalihautproben als Differentialdiagnostikum bei Dermatitis herpetiformis Duhring anfangs beigemessen wurde, nicht zutrifft und daß positive Resultate auch noch bei einer Reihe anderer Dermatosen zu beobachten sind.

Aus diesen Erwägungen heraus prüften wir bei verschiedenen Hautkranken und bei einer Anzahl anscheinend Hautgesunder die Empfindlichkeit gegen Jod- und Bromkali durch Auflegen von Läppchenproben mit 50%iger Jod- und Bromkalivaseline. Verwendet wurde dazu stets frische, mit Vaselinum album zubereitete Salbe, die in etwa Zinkpastenanstrichdicke auf die Läppchen aufgetragen wurde. Nach jeweils 24 Stunden wurden die Proben abgelesen und ausgewertet. Als positiv wurden diejenigen bezeichnet, bei denen sich an den Applikationsstellen Rötung oder eine stärkere Form der Hautreizung zeigte. Im ganzen legten wir bei 200 Patienten Epicutanproben auf, die sich im einzelnen, wie nachfolgende Tabelle zeigt, verteilen. Auf die Auswertung der Ergebnisse bei den verschiedenen Erkrankungsgruppen wird später näher eingegangen; hier sollen nur die reinen Zahlenverhältnisse angegeben werden.

**I. Hautkranke.**

| Krankheit | Gesamtzahl | Jodkali + | Jodkali — | Bromkali + |
|---|---|---|---|---|
| Ekzem | 27 | 6 | 21 | 4 |
| Dermatitis | 12 | 5 | 7 | 4 |
| Psoriasis | 12 | — | 12 | — |
| Lichen chron. Vidal | 5 | — | 5 | — |
| Sklerodermie | 3 | — | 3 | — |
| Urticaria | 6 | — | 6 | — |
| Furunkulosen und sonstige Pyodermien | 21 | 1 | 20 | — |
| Mykosen | 3 | 1 | 2 | 1 |
| Scabies (mit leicht ekzematösen Veränderungen) | 1 | 1 | — | 1 |
| Pemphigus | 1 | — | 1 | — |
| Pityriasis rosea | 1 | — | 1 | — |
| Varizellen | 1 | — | 1 | — |
| Akne (als Nebenbefund bei Go, Lu und Ulcus cruris) | 23 | 17 | 6 | 12 |

## II. Hautgesunde.

| Krankheit | Gesamtzahl | Jodkali + | Jodkali − | Bromkali + |
|---|---|---|---|---|
| Gonorrhoe (ohne Akne) | 61 | 5 | 56 | 5 |
| Lues (ohne Akne) | 12 | 1 | 11 | 1 |
| Ulcus cruris | 6 | 1 | 5 | 1 |
| Verbrennungen | 6 | — | 6 | — |

Wie schon diese Uebersicht zeigt, tritt häufiger bei Jodkalivaseline eine Reaktion auf als bei Bromkalivaseline. Außerdem konnten bei den positiven Jodkaliproben fast durchwegs eine stärkere Reaktion festgestellt werden als bei den Bromkaliproben, nur bei 2 Fällen war das Gegenteil zu beobachten. Die Reaktionen auf Jod- bzw. Bromkalisalben beruhen ja sicher auf der Einwirkung der Elemente selbst und nicht auf der der Salze. Nach Poulsen bilden sich bei Verwendung von Jodkalisalben Peroxyde und diese zerlegen die Salze so, daß freies Jod entsteht, welches dann leicht resorbiert wird. Das gleiche gilt für Bromkali. Da nun Jod das stärkere von den beiden Elementen ist, ist auch der häufigere positive Ausfall und die jeweils stärkere Reaktion erklärlich.

Im einzelnen zeigen unsere Untersuchungen folgende Ergebnisse:

Von den 6 Exzemkranken, die auf Jodkali positiv reagierten, waren 5 polyvalent überempfindlich. Ein 51 jähriger Patient, der zum ersten Mal vor etwa 2 Jahren an einem durch Waschbenzin hervorgerufenen Berufsekzem erkrankte, bekam im letzten halben Jahr wiederholt akute Ekzem- und Dermatitisschübe, ohne mit der eigentlichen schädigenden Noxe in Berührung gekommen zu sein. Während eines neuen Schubes an Händen, Unterarmen, Hals und Gesicht zeigte sich bei der Testung stärkste Hautreizung mit Blasenbildung auf Waschbenzin und Waschpetroleum, starke Terpentinempfindlichkeit und daneben stark positive Jod- und Bromkaliproben. Das gleiche Bild sahen wir bei zwei weiteren Ekzemkranken, bei welchen die als schädigende Noxen bezeichneten Stoffe (Lackfarben bzw. Lackfarbenverdünnungen) äußerst heftige Entzündungserscheinungen mit Blasenbildung bewirkten. Sie sprachen ebenfalls auch noch auf andere zur Hauttestung übliche Stoffe mit starker Hautreizung an und wiesen beide positive Halogensalzproben auf. Bei einem 18 jährigen zu Ekzem neigenden Mädchen, welches wegen Berufskrankheit zur Begutachtung kam, verursachten bei der Testung die für die Erkrankung angeschuldigten Wasser-

farben keine Reaktion, während bei gleichzeitiger Heftpflasterreizung die Läppchenproben mit Terpentin und 50%iger Jod- und Bromkalivaseline Rötung, Schwellung und Bläschenbildung ergaben. In allen 4 Fällen, in denen auch die Bromkaliproben positiv waren, handelt es sich um hautüberempfindliche Kranke mit hochgradiger Ekzem- und Entzündungsbereitschaft der Haut, wie aus den äußerst heftigen Reaktionen auf die Testproben hervorgeht. Von den beiden Ekzemkranken, die nur auf Jodkalivaseline reagierten, hatte der eine ein chronisches, an den Extremitäten lokalisiertes Ekzem, der andere ein akutes Ekzem am rechten Unterschenkel. Der positive Ausfall der Jod- und Bromkaliproben hängt aber sicher nicht mit der polyvalenten Sensibilisierung oder einer sonstigen allergischen Ueberempfindlichkeit zusammen, sondern höchstwahrscheinlich mit der Stärke der Entzündungs- bzw. Ekzembereitschaft der Haut. Erstens konnten wir unter unseren 27 Ekzematikern noch verschiedene mit polyvalenter Ueberempfindlichkeit feststellen, bei denen Jod- und Bromkaliproben negativ waren — in einem Fall polyvalenter Ueberempfindlichkeit stellten wir sogar neben anderen positiven Testproben eine deutliche Reaktion auf Jodoform fest, während die Halogensalze keine Reizung verursachten — und zweitens dürfte es nicht gerade ein Zufall sein, daß diejenigen Kranken, welche auf die sonstigen Hauttestproben mit stärksten Entzündungsreaktionen ansprachen, auch auf Jod- und Bromkali positiv reagierten.

Noch häufiger als beim Ekzem konnten wir bei akuter Dermatitis positive Jod- und Bromkaliläppchenproben beobachten. Von 12 Fällen reagierten 4 stark auf beide Halogensalze und einer nur auf Jodkalivaseline. Die stärkste Reizung zeigte sich bei einem 19jährigen Patienten mit Dermatitis bullosa, welche die Extremitäten befallen hatte, der aber gleichzeitig eine ziemlich starke Aknehaut aufwies. Hier bewirkte sowohl Jodkali wie Bromkali starke Rötung und Infiltration. Eine ähnliche starke Reaktion wie in dem eben beschriebenen Fall sahen wir bei einem 18jährigen Kranken, der wiederholt auf die banalsten Hautreize, wie leichte Sonnenbestrahlung usw. mit ausgedehnter Dermatitis und gleichzeitig seborrhoisch ekzematösen Hautveränderungen reagierte und nun erneut mit hochgradiger Dermatitis und Ekzem im Gesicht, an Brust und Extremitäten in Behandlung stand. In den übrigen jod- und bromkali-positiven Dermatitisfällen waren zwar stets ausgebreitete, doch nicht so hochgradige Entzündungserscheinungen vorhanden. Die Proben ergaben hier nur Rötung und zwar intensiver an den Applikationsstellen des Jodkali. Wir sehen also, daß der Grad der durch die Halogensalzproben hervorgerufenen Hautreizung von dem Grad der entzündlichen Veränderungen im Haut-

bild abhängt. Ob in den beiden zuerst beschriebenen Dermatitisfällen der bullöse Charakter der Entzündung bzw. ihre Hochgradigkeit allein für die starke Reaktion verantwortlich zu machen sind oder ob auch die Aknehaut bzw. die Seborrhoe z. T. dazu beigetragen haben, ist nicht ohne weiteres zu entscheiden. Es ist aber höchstwahrscheinlich anzunehmen, daß sie das Produkt beider Affektionen ist, denn nach unseren Beobachtungen werden, wie später noch näher ausgeführt wird, gerade bei Akne durch Jod- und Bromkalivaseline sehr starke Reizwirkungen auf der Haut erzielt. Positive Proben sahen wir weiter bei einem 30jährigen Patienten, der infolge einer bereits länger bestehenden Scabies am ganzen Körper entzündliche und leicht ekzematöse Hautveränderungen zeigte.

Schon die bis jetzt dargelegten Beobachtungen weisen eine große Zahl von Hautkranken mit positiver Halogenüberempfindlichkeit auf. Eine spezifisch allergische Ueberempfindlichkeit des gesamten Organismus gegen Jod- bzw. Bromkali ist in all diesen Fällen wohl kaum anzunehmen. Ebensowenig ist wohl der eine oder andere besonders stark Reagierende als ein Kranker anzusprechen, der die Neigung zur Dermatitis herpetiformis Duhring in sich trägt, bei dem die Krankheit aber bis jetzt noch nicht zum Ausbruch gekommen ist. Höchstwahrscheinlich handelt es sich um eine lokale Ueberempfindlichkeit. Seit langem ist außerdem bekannt, daß in den entzündlichen Knotenbildungen bei Lepra, Tuberkulose und Lues durch Jodkaligaben die entzündlichen Veränderungen verstärkt werden können. Sticker spricht z. B. von einer örtlichen Ueberempfindlichkeit des tuberkulösen Herdes gegenüber Jod. Jod wirkt also auslösend und aktivierend auf einem im Organismus bereits vor sich gehenden biologischen Prozeß. Die Symptome, die wir als Folge der Jodgaben zu sehen bekommen, sind in Wirklichkeit Symptome des aktivierenden Entzündungsprozesses (Kämmerer). Ziehen wir dies in Betracht, so werden wir auch den verhältnismäßig häufigen positiven Ausfall der Jodkaliproben verstehen. Bei der sonstigen entzündungs-aktivierenden Wirkung des Jodkali ist es nicht verwunderlich, daß dieses auch auf einer Haut mit stark entzündlicher Reaktivität eine Reizwirkung ausübt.

Aehnliche Verhältnisse können auch bei mykotischen Erkrankungen beobachtet werden. Aus dem Schrifttum ist bekannt, daß bei Pilzerkrankungen der Haut, die mit Blasenbildung einhergehen, Jodkaliproben positiv sein können. Wie weit der bullöse Charakter der Erkrankung damit in Beziehung gebracht werden kann, mag dahingestellt sein. Tatsache ist, daß bei mykotischen Erkrankungen positive Halogensalzproben beobachtet werden können. Wir sahen in einem Fall einer Mykose ohne bullöse Effloreszenzen

eine positive Jodkaliläppchenprobe und zwar bei einem 19jährigen Arbeitsmann mit Trichophytia superficialis, in deren Verlauf sich ein, über den ganzen Körper ausgebreitetes, kleinknötchenförmiges Trichophytid entwickelt hatte. Als Ausdruck der positiven Jodkaliwirkung zeigten sich Rötung und stärkere Knötchenbildung an der Applikationsstelle, also im wesentlichen eine Verstärkung des Trichophytids, welches nach Bloch als an die Follikel gebundene Entzündungserscheinung aufzufassen ist. Die an der Auflagestelle der Bromkalivaseline beobachteten Veränderungen waren für die Annahme einer positiven Wirkung zu gering. Bei den zwei anderen nicht auf Jod- und Bromkalivaseline reagierenden Mykosen handelte es sich um lokal beschränkte Krankheitsherde ohne allergische Ueberempfindlichkeitserscheinungen. Die in dem Fall von Trichophytia superficialis beobachtete Jodkaliwirkung ist sicher kein Zufallsbefund, sondern das Zeichen einer unspezifischen Verstärkung der entzündlichen Ueberempfindlichkeitsreaktion der Haut, analog den durch Buske und Josef nachgewiesenen unspezifischen Verstärkungen von Lutein-, Trichophytin- und Tuberkulinreaktionen durch Jodkali.

Dem gegenüber beobachteten wir nie bei den allergischen Ueberempfindlichkeitsreaktionen der Haut, welche sich in rein urtikariellen Reaktionen äußerten, positive Jod- und Bromkaliproben. Bei zwei 19jährigen Kranken, bei denen sich nach prophylaktischer Diphtherieseruminjektion ein ausgesprochener allergischer Symptomenkomplex mit Urtikaria, Oedemen, Gelenkaffektionen und katarrhalischen Erscheinungen entwickelt hatte, blieben beide Halogensalzproben negativ. Auch in den übrigen Urtikariafällen sahen wir nie eine Hautreizung oder Verstärkung der urtikariellen Reaktion. Dies spricht ebenfalls dafür, daß positive Jodkaliproben höchstwahrscheinlich nur der Ausdruck einer Verstärkung gewisser rein entzündlicher Erscheinungen sind. Nach Zieler hat ja die Urtikaria mit einer echten, reinen Entzündung nichts zu tun; schon die große Flüchtigkeit der Veränderungen und die psychische Urtikaria sprechen dagegen.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden bei 80 Gonorrhoekranken, also bei anscheinend Hautgesunden, ebenfalls Jod- und Bromkaliläppchenproben aufgelegt. Es zeigte sich nun, daß hierbei Jodkalivaseline in 22 Fällen eine positive Reaktion ergab. 16 davon reagierten auch auf Bromkali. Mit Ausnahme von 2 Fällen waren die Reizerscheinungen durch Bromkalivaseline immer schwächer als durch Jodkalivaseline. Schon bei den ersten Proben beobachteten wir, daß bei den Kranken, bei denen eine Jod- und Bromempfindlichkeit der Haut festgestellt wurde, sich als Nebenbefund meist eine Aknehaut oder auch mehr oder weniger stark ausgeprägte

Akne vulgaris fanden. Unsere weiteren Untersuchungen bestätigten dies immer mehr. Von 20 beobachteten positiven Proben fanden sich 15 auf Aknehaut. Unter den 60 nicht auf Jod- bzw. Bromkali reagierenden Fällen waren dagegen nur 4 mit einer leichten Akne. Ferner sahen wir positive Halogensalzproben auf Aknehaut bei einem Luetiker, bei einem Kranken mit Ulcus cruris ohne sonstige Hauterscheinungen und bei dem bereits beschriebenen Fall von Dermatitis bullosa. Von 2 Fällen mit ausgedehnter Akne vulgaris, von denen einer gleichzeitig mit Rosacea einherging, die aber ohne sonstigen Krankheitsbefund waren, sprach der eine (Akne und Rosacea) stark positiv, der andere nicht auf 50%ige Jod- und Bromkalivaseline an. Die beobachteten positiven Reaktionen bestanden meist in Rötung, vereinzelt auch in Infiltrationen der Haut und in mehr oder minder starker Schwellung der Follikel. Vielfach sah man 24—48 Stunden später nur mehr Rötung um die Follikel bzw. geringe Schwellung derselben. In 2 Fällen traten an den Applikationsstellen mehrere kleine Pustelchen auf. Im ganzen konnten wir also auf Aknehaut in 19 Fällen positive Jodkaliproben, in 14 davon auch positive Bromkaliproben und nur in 7 Fällen keinerlei Reaktion feststellen. Unsere Versuche zeigen also, daß auch bei Akne vulgaris selbst leichten Grades Läppchenproben mit 50%iger Jod- und Bromkalivaseline sehr häufig positive Werte ergeben. An den Beispielen der Jod-, Brom- und Chlorakne sehen wir, daß Halogene bei manchen Menschen an den Haarfollikeln Reaktionen hervorrufen, die zu den Erscheinungen einer schweren Akne vulgaris führen. Dabei ist es, wie Giovannini und Gans für die Jodakne nachgewiesen haben, höchstwahrscheinlich so, daß die befallenen Haarbälge vorher bereits krankhaft verändert sind und es durch vermehrt ausgeschiedenes Jod dann zu einer Follikulitis und Perifollikulitis kommt. Nach von Zumbusch entsteht außerdem die Jodakne häufiger bei Menschen, die an sich eine Akne vulgaris haben oder gehabt haben, also dann, wenn bereits entzündliche oder degenerative Veränderungen am Follikelapparat vorhanden sind. Auch hier sehen wir wieder eine Verstärkung der entzündlichen Erscheinungen durch Jod. Man kann sich dies etwa so erklären, daß im entzündeten Gewebe, in dem ja bekanntlich die Wasserstoffionenkonzentration gegenüber dem gesunden Gewebe erhöht ist, vermehrtes Jod abgespalten wird (v. Zumbusch), welches nun seinerseits wieder entzündungsverstärkend wirkt. So ist es auch verständlich, wenn bei der gewöhnlichen Akne durch äußere Anwendung von Halogensalzen eine Hautreizung auftritt.

Niemals beobachteten wir Jod- und Bromkaliempfindlichkeit bei Psoriasis, die ja auch eine Krankheit entzündlicher Genese darstellt. Selbst bei den ausgedehntesten, seit Jahren rezidivierenden

Formen mit großen zusammenfließenden Effloreszenzen konnten wir nicht die geringste Reizung feststellen. Es scheint ja überhaupt die Haut der Psoriatiker besonders widerstandsfähig zu sein und außerdem scheinen Halogene nur eine Affinität zu bestimmten pathologisch veränderten Zellen zu haben.

Unter 21 Patienten, welche Furunkel, Impetigo contagiosa oder sonstige Pyodermien hatten, wurde nur einmal eine leicht positive Jodkaliprobe beobachtet. Dies war bei einem 12jährigen Jungen mit wahllos über den Körper verstreuten Staphylodermien. 2 Fälle mit bullösen chronischen Pyodermien müssen noch besonders angeführt werden. In dem einen Fall handelte es sich um ein 4jähriges Mädchen, bei dem sich bis haselnußgroße Blasen an den Extremitäten und am Rumpf fanden; in dem anderen Fall um einen 40jährigen Mann mit Blasen an den Händen und im Gesicht. Beide Male waren die Läppchenproben negativ.

Bei einer Patientin, welche wegen rezidivierendem Pemphigus vulgaris seit 5 Jahren in unserer Beobachtung steht, ergaben sich während eines erneut auftretenden Blasenschubes, selbst auf abgeheilter Haut, negative Läppchenproben mit 50%iger Jod- und Bromkalivaseline. Das gleiche Ergebnis sahen wir bei einem 40jährigen Patienten mit Varizellen.

Neben diesen, mit irgendeiner Dermatose behafteten Kranken legten wir Epikutanproben mit Jod- und Bromkalivaseline auch bei einer Anzahl von Hautgesunden auf. Als Ergebnis dieser Untersuchungen fanden wir unter 61 hautgesunden Gonorrhoikern 5 mit positiven Proben. Bei 12 Luetikern, die mit Lues I, Lues II oder Lues latens behaftet waren, sahen wir in einem Fall positive Hautproben bei einer Patientin mit einem maculo-papulösem Syphilid.

Unsere Untersuchungen bestätigen einerseits die Beobachtungen positiver Jod- und Bromkaliläppchenproben bei akutem und chronischem Ekzem und bei mykotischen Erkrankungen. Darüber hinaus aber konnten wir zeigen, daß bei hochgradigen dermatitischen Veränderungen der Haut und bei Akne vulgaris häufig positive Hautreizproben mit Jod- und Bromkalivaseline zu erzielen sind, während andererseits bei verschiedenen Dermatosen wie Psoriasis, Lichen chronicus Vidal usw. und bei auch rein allergischen Hautveränderungen (Urtikaria) keine positiven Reaktionen auftreten. Dies läßt die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß bei bestimmten Dermatosen eine örtliche Empfindlichkeit bzw. Ueberempfindlichkeit einzelner Hautelemente oder gewisser pathologisch veränderter, entzündungsbereiter Zellen gegen Halogene besteht. Vielleicht handelt es sich auch bei der Dermatitis herpetiformis Duhring um eine lokale Halogenempfindlichkeit latent vorhandener Entzündungsherde. Nach Naegeli u. a. ist ja die Jodkaliprobe bei

der in Schüben verlaufenden Erkrankung nur in den Erruptionsperioden positiv, dann also, wenn bereits reaktive bzw. entzündliche Hautstellen vorhanden sind. Wie dem auch sei, eines steht fest, positive Hautproben mit Jod- und Bromkalivaseline sind nicht nur bei Dermatitis herpetiformis Duhring, sondern auch bei einer ganzen Reihe von Dermatosen und vereinzelt auch bei völlig Hautgesunden zu beobachten. Von einer Spezifität der Halogensalzproben bei Dermatitis herpetiformis Duhring kann also nicht die Rede sein. Nun macht es ja allerdings keine Schwierigkeiten, eine Dermatitis herpetiformis Duhring oder einen Pemphigus vulgaris von einer der Dermatosen zu unterscheiden, bei denen auch positive Halogensalzproben auftreten können. An Duhringkranken selbst konnten wir bei unseren Untersuchungen keine Erfahrungen sammeln und an Pemphiguskranken konnten wir auch nur in einem Fall — hier allerdings eindeutig ohne Hautreizerscheinungen — Halogensalzproben auflegen. Wenn auch von einer Spezifität der Halogensalzproben bei Dermatitis herpetiformis nicht die Rede sein kann, so ist der Wert der Probe für die Unterscheidung zwischen Dermatitis herpetiformis Duhring und Pemphigus vulgaris doch nicht völlig zu verneinen. Mögen sie auch kein absolut sicheres Differentialdiagnostikum darstellen, als Hilfsmittel zur Differenzierung wird man sie doch verwenden können.

## Zusammenfassung.

Es wurden im ganzen bei 201 Patienten Epikutanproben mit 50%iger Jod- und Bromkalivaseline aufgelegt. Davon waren 116 hautkrank und 85 anscheinend hautgesund. Die Verteilung im einzelnen ist aus der Tabelle auf Seite 9 ersichtlich. Positive Jodkaliproben zeigten sich bei 31 Hautkranken; am häufigsten bei Akne vulgaris, ferner bei Dermatitis, bei Ekzem und bei Trichophytie. Bei einer Reihe von Dermatosen wie Psoriasis, Urtikaria, Lichen Vidal u. a. wurde nie eine Hautreizung erzielt. In einem Fall von Pemphigus vulgaris sahen wir selbst auf abgeheilter Haut keinerlei Reaktion. Unter den anscheinend Hautgesunden konnten wir 7 mit Jod- bzw. Bromkaliempfindlichkeit der Haut feststellen. Wir sehen also, daß nicht nur bei Dermatitis herpetiformis Duhring, sondern auch bei einer Reihe entzündlicher Hautveränderungen und selbst bei einzelnen anscheinend völlig Hautgesunden eine Halogensalzempfindlichkeit der Epidermis vorhanden sein kann. Es ist höchstwahrscheinlich anzunehmen, daß Halogensalze bzw. das aus ihnen abgespaltene Halogen selbst auf gewisse entzündlich oder degenerativ veränderten Zellen auch bei äußerer Applikation im Sinne einer Entzündungssteigerung oder -auslösung wirkt.

---

Zum Schluß meiner Arbeit fühle ich mich verpflichtet, Herrn Professor Dr. Dietel für die freundliche Ueberlassung und Förderung der Arbeit und die Uebernahme des Referates herzlichen Dank zu sagen.

## Literaturverzeichnis:


Arzt-Zieler: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 3.
Besnier u. Doyon: Zit. Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten (Hdb.), Bd. VII/2, 592.
Bloch: Hdb. Bd. XI, 576.
Buske u. Josef: Ref. Zbl. f. Hautkrankheiten, Bd. 48, 199 (1934).
Coca: Zit. Moog, Hautfunktionsprüfungen.
Darier: Grundriß der Dermatologie (1936). Verlag L. Voss, Leipzig.
— —: Derm. Wschr. Bd. 100, 73 (1935).
Doerr: Dermat. u. Syphilis, Bd. 151, 7 (1926).
Ferrari: Ref. Zbl. Bd. 42, 84.
Gans: Zit. Hdb. Bd. XIII/1, 112.
Giovannini: Zit. Hdb. Bd. XIII/1, 112.
Hirschfeld u. Pollio: Zit. Hdb. Bd. VII/2, 593.
Hoffmann: Dermat. u. Syphilis, Bd. 151 (1926).
Jadassohn: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. VII/2, S. 592 ff.
Jaffé: Klin. Wschr. 1930/I, 932.
Jessner: Dermat. u. Syphilis, Bd. 151 (1926).
Kämmerer: Allergische Diathese (1926), Verlag J. Bergmann, München.
Klepper: Zit. Hdb. Bd. VII/2.
Landsteiner: Zit. Moog, Hautfunktionsprüfungen.
Lehner u. Rajka: Derm. Wschr. Bd. 89, 1545 (1929).
— —: Ref. Zbl. Bd. 31, 822.
Linser: Derm. Wschr. Bd. 99, 1087.
Masson u. Pautrier: Zit. Urbach, Klin. Wschr. 1935/I, 125.
Moog: Hautfunktionsprüfungen (1927), Verlag G. Fischer, Jena.
Naegeli: Ref. Zbl. Bd. 21, 68.
— Zit. Hdb. Bd. VII/2.
Perk: Ref. Sulzberger, Zbl. 1938, Bd. 58, 380.
v. Pirquet: Zit. Kämmerer u. Moog.
Poullson: Lehrbuch der Pharmakologie, S. 415 (1924), Verlag Hirzel, Leipzig.
Spitzer: Arch. f. Dermat. Bd. 142, 310 (1925).
— —: Zit. Hdb. Bd. VII/2.
Stirker: Zit. Kämmerer, Allerg. Diathese.
Storm van Leeuwen: Zit. Kämmerer, Allerg. Diathese, u. Moog, Hautfunktionsprüfungen.

Tamura: Ref. Zbl. 53, 538 (1936).
Urbach: Derm. Wschr. 97, 1623 (1933).
— —: Derm. Wschr. 99, 1192 (1934).
— —: Klin. Wschr. 1935, S. 124, 1417 u. 1449.
— —: Med. Klin. 1934, S. 80.
— —: Zbl. Hautkr. 33, 672 (1930).
Zieler: Lehrbuch u. Atlas der Haut- u. Geschlechtskrankheiten (1937). Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin.
Zumbusch: Die Haut- u. Geschlechtskrankheiten (1935). Verlag Lehmann, München.
— —: Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten von Riecke, S. 318 (1931).

## Lebenslauf.

Am 25. III. 1913 wurde ich in Heidenheim als Sohn der Amtsrichterseheleute Ludwig und Wilhelmine Kreuzer, geb. Held, geboren. Dort besuchte ich 4 Klassen der Volksschule, absolvierte darnach 6 Klassen der Realschule in Gunzenhausen und trat 1929 in die Oberrealschule in Erlangen ein. 1932 legte ich die Reifeprüfung ab.

Mit dem Sommersemester 1932 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Erlangen. Im August 1934 legte ich dort die ärztliche Vorprüfung ab, besuchte dann noch die Universitäten Königsberg, Freiburg i. B. und Erlangen und bestand dort im November 1937 das Medizinische Staatsexamen.

Während des praktischen Jahres war ich 2 Monate an der Universitäts-Frauenklinik in Erlangen und die übrige Zeit an der II. medizinischen Klinik und der Hautklinik des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt der Reichsparteitage Nürnberg.